

Aus dem pathologisch-bakteriologischen Institut des Kantonsspitals Luzern
Vorsteher: Dr. M. Aufdermaur

**Der Schwangerschaftstest nach Galli-Mainini
mit dem einheimischen Teichfrosch (*Rana esculenta*)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität
ZÜRICH

Vorgelegt von
OTTO KOCH
von Luzern

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. *E. Held*

Zürich 1953
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507224_0130

Aus dem pathologisch-bakteriologischen Institut des Kantonsspitals Luzern
Vorsteher: Dr. M. Aufdermaur

**Der Schwangerschaftstest nach Galli-Mainini
mit dem einheimischen Teichfrosch (*Rana esculenta*)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität
ZÜRICH

Vorgelegt von
OTTO KOCH
von Luzern

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. *E. Held*

Zürich 1953
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel



Sonderabdruck
aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
83. Jahrgang 1953, Nr. 50, Seite 1212

Die biologischen Methoden der Schwangerschaftsdiagnostik beruhen auf der Empfindlichkeit gewisser Testtiere gegenüber choriongonadotropen Hormonen. Diese bewirken bekanntlich in den Ovarien infantiler Mäuse und Ratten Follikelreifung und Luteinisierung (Aschheim und Zondek, 1927), in den Ovarien geschlechtsreifer Kaninchen Ovulation (Friedmann). Die Aschheim-Zondek-Reaktion (AZR) entwickelte sich wegen ihrer großen Zuverlässigkeit von beinahe 100% (Aschheim, Fobe, Held, Paul) rasch zur Standardmethode. Schon früh wurde das Prinzip der gonadotropen Wirkung des Schwangerenurins auch bei Froschlurchen erprobt. Konsuloff entwickelte den Melanophorentest, Hogben entdeckte am südafrikanischen Krallenfrosch *Xenopus laevis* Daudin die durch choriongonadotropes Hormon auslösbare Eiablage. Der Hogben- oder *Xenopus*-Test hat sich aber in Mitteleuropa wegen der Schwierigkeit der Aufzucht und Haltung der Tiere, wegen saisonbedingter Schwankungen der auch von Größe und Körpergewicht abhängigen Reaktionsempfindlichkeit der Krallenfrösche (Toivonen u. Mitarb.) und wegen einer Zuverlässigkeit von nur 76,5% (Eichenberger) im allgemeinen nicht bewährt. Bedeutsam wurden Versuche mit männlichen Anuren (Giusti und Houssay, De Robertis, Burgos und Breyter, Robbins, Parker jr. und Bianco). Die Auswertung der dabei gefundenen Tatsachen für eine praktisch brauchbare Schwangerschaftsreaktion ist das Verdienst des Südamerikaners Galli-Mainini. Dieser Autor teilte 1947 erstmals mit, daß es ihm gelungen sei, beim männlichen Tier der südamerikanischen Krötenart *Bufo arenarum* Hensel durch Injektion von 10 cm³ Schwangerenurin in den dorsalen Lymphsack nach frühestens 45 Minuten Spermien in der Kloakenflüssigkeit der Tiere nachzuweisen. Die Untersuchungen zahlreicher europäischer Autoren (Bickenbach und Paul, Fobe, Manstein, Mueller u. a.) haben gezeigt, daß in Mitteleuropa heimische Anuren in gleicher Weise kurzfristig und zuverlässig reagieren¹.

¹ Wegen der Empfindlichkeit der Frösche vor allem gegenüber Opiaten, Barbituraten und phenolphthaleinhaltigen Abführmitteln ist darauf zu achten, daß die Patientinnen mindestens 48 Stunden vor der Urinentnahme keine Medikamente einnehmen.

Wir haben im Verlaufe eines Jahres (Mai 1952 bis Mai 1953) eigene Versuche mit dem einheimischen Teichfrosch *Rana esculenta* durchgeführt. Unser Tierbestand stammt ausschließlich aus der Umgebung von Luzern. Das Untersuchungsmaterial wurde uns durch die kantonale Frauenklinik Luzern (Chefarzt: Dr. C. Gianella) und durch Einsendungen von Aerzten und Kliniken geliefert. In allen Fällen sind die Froschreaktionen mit parallel laufenden Kontrolltesten (AZR oder Friedmann-Test) verglichen und in Zweifelsfällen durch klinische Erhebungen ergänzt worden. Außer diesen routinemäßigen Untersuchungen haben wir zahlreiche Reaktionen in verschiedener Versuchsanordnung zur Ueberprüfung der Empfindlichkeit des Froschtestes durchgeführt.

Der grüne Teichfrosch ist in Wassertümpeln, Sümpfen und pflanzenbewachsenen Wassergräben anzutreffen. Die Haltung der Esculenten in Gefangenschaft ist einfach. Die Tiere sind anspruchlos. In geeignetem Milieu und bei regelmäßiger Fütterung (Mehlwürmer, Fliegen) lassen sie sich ohne Beeinträchtigung ihrer Reaktionsbereitschaft mühelos überwintern. Endemien mit einem Massensterben, wie sie bei Mäusen ab und zu vorkommen, sind bisher nicht beobachtet worden. – Die Frage *saisonbedingter Einflüsse* auf den Reaktionsablauf und die Empfindlichkeit des Froschtestes kann vorderhand, d. h. solange die Ansichten über die Spermiogenese bei den Esculenten keine vollständige Klärung gefunden haben, nicht zufriedenstellend beantwortet werden. Ecker und Gaupp berichten, daß zu allen Jahreszeiten sämtliche Stadien der Spermiogenese zu beobachten sind. Andere Autoren (Nussbaum, Plötz) sind der Auffassung, daß die Tiere nicht mit einem fertigen Samenvorrat in den Winterschlaf gehen. Aron dagegen beschreibt einen dreiperiodischen Ablauf der Spermiogenese mit einem Maximum der Aktivität im Februar, Juli und November (Zander). Erfahrungsgemäß leidet praktisch die Zuverlässigkeit des Froschtestes nicht unter diesen Einflüssen. Eigene Beobachtungen zeigen in Uebereinstimmung mit denen anderer Autoren, daß der in Mitteleuropa heimische Teichfrosch auf Gaben von choriongonadotropem Hormon das ganze Jahr hindurch prompt und zuverlässig reagiert.

Wir werden immer wieder gefragt, zu welchem Zeitpunkt der Gravidität eine biologische Schwangerschaftsreaktion positiv werde. Bekanntlich wird in der Schwangerschaft die mit der Produktion von gonadotropen Hormonen zusammenhängende Hypophysenvorderlappen (HVL)-Funktion frühzeitig von der Placenta, d. h. vom Trophoblasten übernommen, und es kommt schon kurze Zeit nach der Nidation des befruchteten Eies zu einem erheblichen Ansteigen des Titors dieser Hormone im mütterlichen Blut. Im normalen Zyklusablauf der gesunden Frau machen die vom HVL gebildeten Hormone höchstens 0,2 Mäuseeinheiten in 24 Stunden aus (Wennner). Sie erreichen also niemals den Schwellenwert einer biologischen Schwangerschaftsreaktion. Dieser Wert kann jedoch schon wenige Tage nach der Nidation eines befruchteten Eies überschritten sein. Die Maximalwerte des von den Chorionzotten gebildeten Hormons werden in der 8. bis 12. Schwangerschaftswoche erreicht. Es ist also durchaus verständlich, daß eine empfindliche biologische Reaktion schon wenige Tage nach der Konzeption, d. h. schon vor Ausbleiben der nächsten zu erwartenden Menstruation, positiv ausfallen kann. Es lassen sich hier aber keine festen Normen aufstellen. Bei Berücksichtigung der individuellen Verschiedenheit der hormonalen Umstellung des mütterlichen Organismus ist es verständ-

lich, daß ein solcher Test unter Umständen erst zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft positiv werden kann.

Eigene Untersuchungen

A. Methodik

Wir verwenden für den Froschtest wie für die AZR äthergereinigten Morgenurin. Ungereinigter Nativurin wird aber von den Fröschen auch ertragen (*Fobe, Galli-Mainini*). Auf eine Konzentrierung des Urins (*Brazel, Mueller, Naumann*) verzichten wir. Vor der Urininjektion wird eine Kontrolle des Kloakeninhaltes vorgenommen. Die Injektion des Schwangerenurins erfolgt mittels einer Hohlneedle durch die Oberschenkelhaut in den dorsalen Lymphsack (Abb. 1). Die Urinmenge richten wir nach dem Körper-

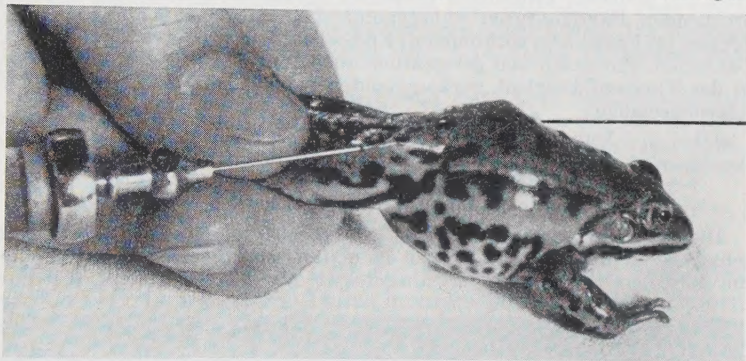


Abb. 1. Injektion des Urins. Einstich am Oberschenkel. — = Lage der Nadelspitze.

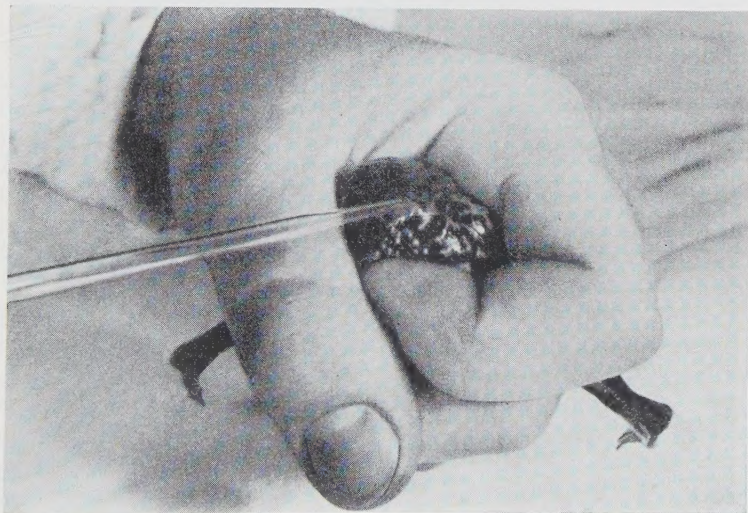


Abb. 2. Urinentnahme mit Pipette aus der Kloake des Frosches.

gewicht der Versuchstiere: 1 cm³ bei einem Gewicht bis zu 20 g, 2 cm³ bei einem Gewicht von 20 g und mehr. Jeder Test wird mit zwei Tieren durchgeführt. Eine erste Kontrolle des Kloakeninhaltes erfolgt 2 Stunden nach der Injektion (Abb. 2). Lassen sich in der Kloakenflüssigkeit zahlreiche bewegliche Spermien nachweisen, dann erübrigen sich weitere Kontrollen. Der Test ist positiv. Sind die Tiere negativ, dann kontrollieren wir erneut nach 4 und 6 Stunden post injectionem. Zwei bis drei Tropfen der Kloakenflüssigkeit bringt man auf einen Objektträger und betrachtet diese, ohne sie mit einem Deckglas zu decken, bei mittlerer Vergrößerung im Mikroskop. Die *mikroskopische Beurteilung* des Kloakeninhaltes ist einfach. Die Spermatozoen erscheinen frühestens 40–45 Minuten nach erfolgter Injektion und werden bei 50–100facher Vergrößerung als 15–20 μ lange und etwa 2–3 μ breite, zylindrisch geformte, bewegliche Gebilde mit doppelt brechenden Randkonturen wahrgenommen (Abb. 3). Außer Samenfäden können im Froschurin vorkommen: Epithelien, Erythrocyten, Leukocyten, Bakterien, Protozoen und gelegentlich auch Würmer. Je nach Anzahl der in der Kloakenflüssigkeit vorkommenden Samenfäden unterscheiden wir folgendermaßen:

0	keine Spermien sichtbar	negativ
+	1–10 Spermien im ganzen Präparat	zweifelhaft
++	10–50 Spermien pro Gesichtsfeld	positiv
+++	50 und mehr Spermien pro Gesichtsfeld	positiv

Alle frisch gefangenen Frösche werden zuerst mit Urin von sicher schwangeren und gesunden Frauen der ersten Schwangerschaftshälfte oder mit 40 IE/cm³ Prolan «Bayer» ausgetestet. Die Tiere, die nicht oder nur

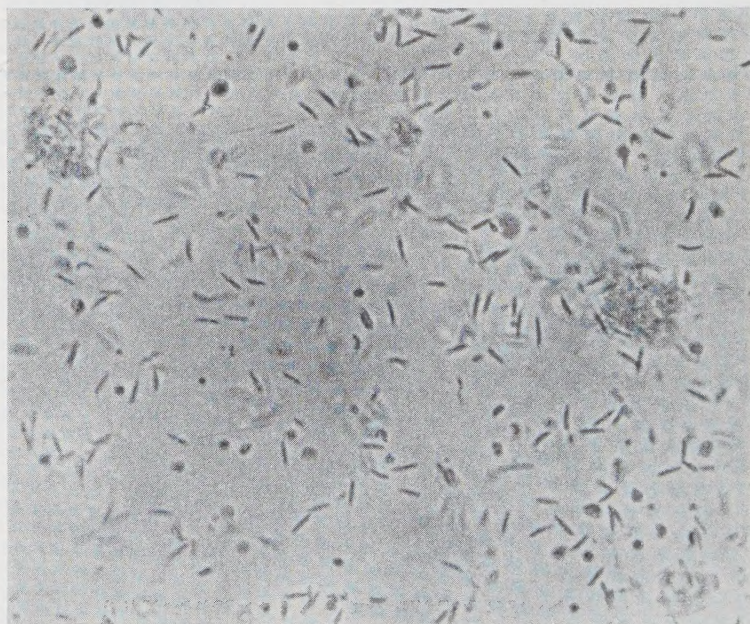


Abb. 3. Froschspermien. Phasenkontrast. Vergr. 120:1.

mit deutlicher Verzögerung reagieren, werden ausgeschieden. Es handelt sich durchschnittlich um ca. 5% des Bestandes.

Die Angaben über die Dauer der Brauchbarkeit der Esculenten schwanken. *Fobe* berichtet von Fröschen, die er innerhalb von 8 Monaten 25mal erfolgreich verwendet hat. *Darup* dagegen fordert, daß die Tiere nach 6–8maliger Verwendung durch neue ersetzt werden, da seiner Meinung nach bei zu starker Beanspruchung Mortalität und Unsicherheit der Ergebnisse zunehmen. Wir haben unsere Tiere durchschnittlich 10–15mal zu Testen gebraucht, ohne daß die Zuverlässigkeit der Resultate darunter gelitten hätte. Empfehlenswert scheint uns, den Tierbestand prinzipiell jedes Jahr zu erneuern.

Nach jedem Test, auch bei negativem Reaktionsausfall, schalten wir eine Ruhepause von mindestens 10 Tagen ein, während welcher die Tiere gefüttert werden. *Crézé* und *Fonty* berichten 1948, daß man die Tiere schon 48 Stunden nach einem Versuch wieder verwenden könne. Die meisten Autoren aber empfehlen eine Pause von 8–14 Tagen (*Wieninger* und *Lakomy* u. a.).

Die Frage der Verwendung von Serum statt Urin wird verschieden beantwortet. Während *Manstein* Serum als zuverlässiger und für die Tiere weniger giftig als Urin erachtet, fanden *Schaible* und *Schlüren* in vergleichenden Versuchen selbst bei niedrigster Dosierung keinen Unterschied im Ergebnis. Wir verwenden fast ausschließlich Urin.

B. Untersuchungsergebnisse

In 548 Fällen mit total 1102 Einzelreaktionen (für jeden Test werden zwei, in besonderen Fällen mehrere Tiere verwendet) haben wir den Froschtest durchgeführt und mit einem Kontrolltest (AZR oder Friedmann-Test) verglichen. In 70% der Fälle handelte es sich um die einfache Frage nach dem Vorhandensein einer intakten Gravidität, in 12% um die Frage nach einem Abortereignis und in 8% um die Frage nach Extrauteringravidität. Die restlichen 10% verteilen sich auf besondere Fragen wie intrauterinen Fruchttod, «missed abortion», Status nach Blasenmole, Chorionepitheliom, hormonale Störung, Tumor, Tumormetastasen. Wir berichten im folgenden über: 1. spezielle Versuchsreihen zur Prüfung der Empfindlichkeit des Froschtestes, 2. 524 Fälle, in denen der Froschtest mit den Kontrolltesten und den klinischen Befunden übereinstimmte, und 3. über 24 Fälle, in denen der Froschtest mit den Kontrolltesten nur teilweise oder gar nicht übereinstimmte.

1. *Empfindlichkeit des Froschtestes.* Zur Prüfung der Empfindlichkeit des Froschtestes wurden abgestufte Urinmengen von 0,5–1,5 cm³ Schwangerenurin je drei Fröschen von verschiedenem Körpergewicht injiziert, wobei die Gewichtsunterschiede der einzelnen Gruppen einander möglichst entsprachen. Die in Tabelle 1 aufgeführten Ergebnisse zeigen, daß 0,5 cm³ Schwangerenurin praktisch den gleichen Effekt haben wie die dreifach erhöhte Urinmenge, unabhängig davon, ob es sich um leichte (10 g), mittel-schwere (20 g) oder schwere (30 g und mehr) Tiere handelt. Aus

der Tabelle ist ferner ersichtlich, daß weder Unterschiede im Gewicht der Tiere noch in der verwendeten Urinmenge einen Einfluß auf den Ablauf der Reaktion haben. Diese Ergebnisse fanden wir auch in den routinemäßig durchgeführten Testen immer wieder bestätigt.

Tabelle 1

Urin- menge cm ³	Gewicht d. Frösche g	Kontrolle nach ... Stunden				
		1	2	6	24	48
0,5	35	+++	+++	+++	+	—
	22	—	++	++	—	—
	10	+++	+++	+++	++	—
0,75	33	—	+++	+++	+	—
	24	+++	+++	+++	+	—
	15	+++	+++	+++	—	—
1,0	31	+++	+++	+++	—	—
	23	—	+++	+++	—	—
	15	+++	+++	+++	—	—
1,5	36	+	+++	+++	++	—
	22	+++	+++	+++	—	—
	13	+	+++	+++	—	—

Verdünnungsreihen von Urin, entnommen zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett, zeigten eine ungefähr gleichwertige Empfindlichkeit von Froschtest und AZR. Ebenso Versuche mit standardisiertem choriongonadotropem Hormon. Wir verwendeten dazu das uns von der Firma Interchemie A.G. Zürich in verdankenswerter Weise zur Verfügung gestellte Präparat Prolan «Bayer» und stellten fest, daß 35–40 IE/cm³ dieses Hormons übereinstimmende, zuverlässige, positive Resultate liefern. Gleiche Werte fand auch *Laubmann*.

Für quantitative Versuche eignet sich der Froschtest vorderhand nicht. Voraussetzung für solche Versuche wäre eine standardisierte «Froscheinheit». Diese läßt sich aber, solange die Frage der Spermiogenese noch offen ist (vgl. oben), nicht festlegen. Außerdem ist die Reaktionsweise des Frosches in einem gewissen Sinne zu einfach, d. h. sie scheint dem «Alles-oder-Nichts»-Gesetz zu gehorchen (*Laubmann*) und läßt bei positivem Resultat keine weitere Differenzierung zu. Hier liegt ein Nachteil gegenüber der differenzierteren AZR mit ihren deutlich unterscheidbaren HVL-Reaktionsstufen (HVR I, II, III). Aus dem verschiedenen Verhalten derselben können bekanntlich Rückschlüsse auf das hormonale Geschehen einer Schwangerschaft gezogen werden (vgl. Extrauterin gravidität).

2. *Froschtest und Kontrolltest 279mal übereinstimmend positiv, 245mal übereinstimmend negativ.* In 272 von den 279 positiven Testen fanden sich bei der Kontrolle nach 2 Stunden massenhaft Spermien im Kloakeninhalt der Frösche. In 6 Fällen konnten diese erst nach 4, in einem einzigen Fall erst nach 6 Stunden nachge-

wiesen werden. Jenseits der 6-Stunden-Grenze haben wir bei regelmäßiger Kontrolle nach 8, 12 und 24 Stunden post injectionem kein Auftreten von Spermien mehr beobachtet. In Uebereinstimmung mit *Paul u. a. gilt der Test deshalb bei Fehlen von Spermien bis 6 Stunden nach erfolgter Urininjektion als negativ.* Bei über 100 Einzelreaktionen, in denen wir speziell darauf achteten, fanden wir einige Male Samenfäden bereits 40 Minuten nach Injektion von Schwangerenurin. Die Dauer des Spermiennachweises in der Kloakenflüssigkeit ist verschieden. Wir fanden bei 244 daraufhin untersuchten positiven Fröschen nach 24 Stunden noch in 80, nach 48 Stunden nur noch in 5 Fällen und nach 72 Stunden in keinem Fall mehr bewegliche Spermien.

Die 279 positiven Teste sind in folgenden Zeitabständen nach der letzten normalen Regelblutung durchgeführt worden:

5. Woche	0,5%
6. Woche	10,0%
7. Woche	12,0%
8. Woche	13,5%
9. Woche	13,0%
10. Woche	7,0%
11. Woche	2,0%
12. Woche	3,5%
13.-40. Woche	14,5%
Nicht bestimmbar	24,0%
	<u>100,0%</u>

Die Schwangerschaftsreaktion wird also weitaus am häufigsten (in 61,5%) im 2. und 3. Schwangerschaftsmonat verlangt, zu einem Zeitpunkt, in welchem nur die klinisch unsicheren bzw. wahrscheinlichen Schwangerschaftszeichen in Erscheinung treten. Die Gewißheit, daß der Froschtest hier zuverlässige Resultate liefert, macht ihn für die Praxis besonders wertvoll. Es ist bemerkenswert, daß 18 von den 279 mit dem Kontrolltest übereinstimmende positive Reaktionen in einem Zeitraum von nur 3-12 Tagen nach Ausbleiben der erwarteten Menstruation beobachtet wurden.

3. 24 Fälle, in denen der Froschtest mit dem Kontrolltest nicht übereinstimmte (Tabelle 2).

Tabelle 2

		Froschtest		Kontrolltest	
		positiv	negativ	positiv	negativ
Intakte Gravidität	a)	2	—	—	2
Intakte Gravidität	b)	—	6	6	—
Gestörte Gravidität	c)	—	10	10	—
Nicht existierende Gravid.	d)	5	—	—	5

a) *Froschtest positiv, Kontrolltest negativ bei klinisch intakter Gravidität.* Diese Konstellation betrifft zwei Fälle von noch sehr junger Schwangerschaft am 5. bzw. 9. Tag nach Ausbleiben der erwarteten, aber nicht eingetretenen Regelblutung. Es handelt sich hier also um richtige, mit Hilfe des Froschtestes gestellte Frühdiagnosen bei Versagen der AZR. Der eine der beiden Fälle sei hier kurz angeführt:

P. A., Nr. 431/449, 28jähr., mit regelmäßigem, 32–34tägigem Zyklus. L. P. am 23. September 1952. Einmaliger Coitus am 19. Oktober 1952. Ausbleiben der erwarteten Regel am 29. Oktober 1952. Am 2. November 1952 positiver Froschtest. AZR mit gleichem Urin negativ. Froschtest und AZR 10 Tage später positiv.

Ueber einen ähnlichen Fall von positivem Froschtest und negativer AZR bei 10tägiger Amenorrhöe, wobei die AZR-Kontrolle erst nach 5 Wochen positiv geworden sein soll, berichten *Spurny* und *Hess*. *Fobe* teilt mit, daß er bei einer regelmäßig menstruierten Frau schon nach einer Amenorrhöe von nur 2 Tagen einen positiven Froschtest erhalten habe. Die jüngste von *Fennemann* diagnostizierte Schwangerschaft wies eine Amenorrhöe von 3 Tagen auf. *L. de Gennes* sowie *Wieninger* und *Lakomy* berichten über gelegentlichen positiven Reaktionsausfall schon vor Ausbleiben der erwarteten Menstruation, was auch wir in 2 Fällen von Extrauterin-gravidität beobachten konnten (vgl. unten). *Clauberg* hat darauf hingewiesen, daß auch mit der AZR schon positive Resultate vor Ausbleiben der Menstruation nachgewiesen worden sind. Nach unseren Erfahrungen, die mit jenen von *Manstein* und *Schmidt-Hoensdorf* übereinstimmen, wird der *Froschtest durchschnittlich 8–14 Tage nach Ausbleiben der erwarteten Periode zuverlässig positiv.*

b) *Froschtest negativ, Kontrolltest positiv bei klinisch intakter Gravidität.* Es handelt sich um 6 Fälle von eigentlichen Versagern. In 2 Fällen sind die Reaktionen 10 Tage, in 3 Fällen 12, 20 bzw. 113 Tage nach Ausbleiben der erwarteten Regelblutung durchgeführt worden. In einem Fall konnte der Zeitpunkt nicht sicher bestimmt werden. Die Annahme, daß in diesen Fällen die Produktion von choriongonadotropem Hormon noch nicht die erforderliche Höhe erreicht oder daß im Zeitpunkt der Urinentnahme bei der Frau eine beträchtliche negative Schwankung des Hormontiters – solche Schwankungen können nach *Edam* bis 500% betragen – vorgelegen hat, könnte zwar den negativen Reaktionsausfall erklären. Doch wir glauben eher, daß hier die Ursache für dieses Versagen in einer jedem biologischen Test innewohnenden, von vielfältigen und nicht sicher erfaßbaren Faktoren abhängigen Fehlerstreuung gesucht werden muß. Die durch innere und äußere Faktoren beeinflussbare Reaktionslage der Versuchstiere ist indivi-

duell eben sehr verschieden. In diesem Zusammenhang sei ein *Sonderfall* erwähnt, der wegen des abnormen Verhaltens mehrfacher biologischer Teste ungewöhnlich ist und in Tabelle 2 nicht berücksichtigt wurde:

A. M., Nr. 133/291, 30jähr. I-para. L. P. 31. Dezember 1951. Blutung Ende März, anfangs April 1952. Verdacht auf Abortus incipiens. Friedmann-Test am 4. April 1952 negativ. Subjektiv keinerlei Schwangerschaftsgefühl. Am 24. Juni 1952 wegen Verdachts auf Foetus mortuus Einweisung in die Kantonale Frauenklinik Luzern (Dr. C. Gianella)². Bei Klinikeneintritt keine kindlichen Herztöne wahrnehmbar. Uebrige Befunde entsprechen einer Gravidität mens. VI. Mutter negiert Kindsbewegungen. Röntgenaufnahme: Foetus in Querlage, dem 6. Monat entsprechend, ohne sichere Zeichen eines abgestorbenen Kindes. Ekg.: diffuser Myokardschaden der Mutter, kindliche Ausschläge nicht nachweisbar. Im Verlauf erfolgloser medikamentöser Geburtseinleitungen werden erstmals sichere kindliche Herztöne wahrgenommen. Pat. wird hierauf nach Hause entlassen. Die Schwangerschaft geht ungestört weiter. Am 15. Oktober 1953 erfolgt spontane Hausgeburt eines 4000 g schweren lebensfrischen Knaben. Normale Placentarperiode. Placenta makroskopisch und histologisch o. B. Im Verlauf dieser Schwangerschaft wurden folgende Teste gemacht:

4. April 1952	Friedmann-Test	negativ
13. Mai 1952	AZR	negativ
	Froschtest	negativ
30. Juni 1952	AZR (HVR I, II, III)	+ + +
		— — —
		— — —
	Froschtest mit Urin	zweifelhaft
	Froschtest mit Serum	negativ
2. Juli 1952	AZR	+ — +
		+ — +
		+ — —
		+ + —
		— — —
	Froschtest mit Urin	negativ
	Froschtest mit Serum	zweifelhaft
11. Juli 1952	AZR	negativ
	Froschtest mit Urin	negativ
	Froschtest mit Serum	negativ
8. August 1952	AZR	negativ
	Froschtest mit gewöhnlichem Urin	negativ
	Froschtest mit konzentriertem Urin	negativ
9. August 1952	Rattenhyperämietest ³	negativ
	(Chemische Hormonanalyse ergibt ³ deutlich erniedrigte Ausscheidungswerte für Oestrogene und Pregnandiol.)	

² Herrn Dr. C. Gianella sind wir für die klinischen Angaben sehr zu Dank verpflichtet.

³ Herrn Dr. Keller vom Hormonlaboratorium der Universitäts-Frauenklinik Basel danken wir für die Durchführung der Untersuchungen.

17. Oktober 1952	Placenta-Extrakt in physiologischer NaCl-Lösung	
	AZR	+ — +
		+ — +
		+ — +
	Froschtest	negativ

Ob in diesem Fall das außergewöhnliche Verhalten mehrfacher Teste im Verlauf der intakten Gravidität auf einer Störung des Prolan produzierenden Zottengewebes oder auf einer Besonderheit im hormonalen Stoffaustausch des mütterlichen Organismus beruht, kann nicht entschieden werden. — Es ist bekannt, daß in der zweiten Schwangerschaftshälfte die biologischen Reaktionen wegen sinkenden Prolantiters des mütterlichen Blutes negativ sein können. Im vorliegenden Fall sind aber die Schwangerschaftsreaktionen im 4. und 5. Schwangerschaftsmonat (4. April und 13. Mai) negativ, während im 7. Monat (30. Juni und 2. Juli) die AZR positiv, der Froschtest zweifelhaft ausgefallen sind. Der Umstand, daß bei offensichtlich stark vermindertem Prolangehalt des mütterlichen Blutes bzw. Urins die AZR einige Male positiv, der Froschtest aber negativ oder höchstens zweifelhaft waren, mag für eine etwas höhere Empfindlichkeit der AZR sprechen.

c) *Froschtest negativ, Kontrolltest positiv bei klinisch gestörter Gravidität.* Es handelt sich um 8 Fälle von sicherem Abort (in 3 Fällen auch histologisch nachgewiesen) und 2 Fälle von macerierter Totgeburt. Bemerkenswert ist dabei die Beobachtung, daß das Abortereignis bzw. der Partus in 7 Fällen in einem Zeitabschnitt von 1–14 Tagen, in einem einzigen Fall erst 4 Wochen nach der Urinentnahme stattgefunden hat. *Bei gestörter Gravidität wird also nach unseren Erfahrungen der Froschtest im allgemeinen schneller negativ als die AZR.* Er scheint somit bei gestörter Gravidität im umgekehrten Sinne der empfindlichere Test zu sein als die AZR. Natürlich dürfen diese Ergebnisse nicht dazu verleiten, bei negativem Froschtest und noch positiver AZR mit Bestimmtheit ein Absterben der Frucht zu diagnostizieren (vgl. Tabelle 2, b).

d) *Froschtest positiv, Kontrolltest negativ bei nicht existierender Gravidität.* Die meisten Autoren (Galli-Mainini, Fennemann, Bickenbach und Paul, Naumann u. a.) betonen mit Nachdruck, daß es beim Froschtest zu keinen falschen positiven Resultaten kommt. In Uebereinstimmung mit *Frisch* und *Lilie* und *Hartleb* fanden wir aber in 5 Fällen, bei korrekter Vorkontrolle und Durchführung des Testes, Spermien im Kloakenurin von Versuchstieren, denen Urin nicht gravider Frauen injiziert worden war. Allerdings war in allen 5 Fällen der Reaktionsablauf ungewöhnlich. In 3 Fällen fanden wir nur 3–5, in 2 Fällen 10–50 Spermien im ganzen Präparat. Die Spermatorrhöe hielt nur in einem einzigen Fall länger als

4–5 Stunden an. Ferner haben auch nur in einem Fall alle vier verwendeten Tiere in dieser ungewöhnlichen Weise reagiert. In den übrigen vier Beobachtungen sprachen einzelne der verwendeten Frösche überhaupt nicht an, so daß wir die Ergebnisse als zweifelhaft beurteilt haben.

In diesem Zusammenhang scheint uns erwähnenswert, daß *Edam* im Gegensatz zu *Paul*, *Bedoya* und *Puras* auch positive Froschresultate nach Injektion östrogenen Substanzen erzielte. Sogar Harn von Frauen, die mit östrogenen Stoffen behandelt worden waren, soll positive Ergebnisse geliefert haben. Wir verfügen über keine entsprechenden Beobachtungen.

Froschtest und Extrauterin gravidität

In 34 Fällen wurden die Schwangerschaftsteste wegen Verdachts auf Extrauterin gravidität angesetzt. 18mal kam es zu übereinstimmend positiven, 16mal zu übereinstimmend negativen Resultaten. 3 Fälle mit positivem Frosch- und Kontrolltest erwiesen sich in der Folge durch die Laparotomie als Extrauterin graviditäten. 15 Fälle klinisch als intakte Schwangerschaften. In den 16 Fällen mit übereinstimmend negativen Resultaten lag, soweit diese durch unsere Kontrolle erfaßt werden konnten, keine Gravidität vor. Meistens handelt es sich bei den extrauterinen Schwangerschaften um sehr junge Graviditäten. In zwei unserer Beobachtungen wurden wegen entsprechender klinischer Verdachtsmomente bereits 1 bzw. 2 Tage vor der zu erwartenden Menstruation Froschteste angesetzt. Die Reaktionen waren eindeutig positiv, und die Laparotomie bestätigte beide Male die Verdachtsdiagnose. In beiden Fällen ist auch die später ablesbare AZR positiv ausgefallen. Der dritte Fall ist von besonderem Interesse:

F. R., Nr. 164/176, 23jähr., regelmäßig menstruiert. 0 Partus, 0 Abortus. L. P. am 27. Februar 1953. Am 9. März auswärts wegen Verdachts auf Appendicitis operiert. Es fand sich dabei ziemlich viel Blut im Abdomen, ausgehend von der rechten Tubengegend. Verdacht auf Extrauterin gravidität und deshalb Entfernen der rechten Tube. Histologischer Befund der Tubenschleimhaut: «... prolifération trophoblastique à type syncytial et plasmodial qui est extrêmement limitée.» Prolan-B-Reaktion bleibt nach der Operation positiv, weshalb an ein Chorionepitheliom gedacht wird. Pat. verläßt Klinik beschwerdefrei und fährt am 23. März nach Hause. Am 24. März plötzliche Unterbauch- und Schulterschmerzen. Hospitalisation in der Kantonalen Frauenklinik Luzern. Die Untersuchung ergibt Verdacht auf Nachblutung, eventuell entzündliche Infiltration im Op.-Gebiet. Leuko. 20 000, Hb 60%. Froschtest am 25. März positiv. AZR mit gleichem Urin am 30. März positiv. Man vermutet Tubargravidität der nicht operierten Seite. Wegen leichter entzündlicher Infiltration der Narbengegend wird vorderhand von einem operativen Eingriff abgesehen. Am 27. März Froschtest und entsprechend später AZR erneut positiv. WaR neg. Quantitativer AZR am 30. März: mehr als 333 ME, weniger als 20 000 ME pro Liter Urin. Am 2. April Laparotomie: In der Bauchhöhle reichliches Blut. Status nach Salpingektomie rechts. Linke Tube und beide Ovarien o. B. Bei der Revision findet man einen kleinen

blutenden Netztumor. Dieser wird ausgeschält, das Netzbett reseziert. Die Histologie ergibt blutig durchsetztes Trophoblastgewebe. Auf Schnitten durch mitreseziertes Netzgewebe finden sich in den Randpartien ebenfalls Chorionzotten. Es handelte sich hier offenbar primär um eine Tubargravidität mit nachfolgendem Tubarabort und Implantation des ausgestoßenen Eies im Netz.

Die mehrfach übereinstimmenden positiven Teste dieses Falles bestätigen die Erfahrung, daß auch bei gestörter Gravidität, aber noch vorhandenem funktionstüchtigen Zottengewebe ein entsprechender Spiegel choriongonadotroper Hormone im Blut aufrechterhalten und durch den Urin ausgeschieden wird. *Gianella* hat gezeigt, daß nach Tubarabort die HVR I der AZR durch Reste von lebendem und mit dem mütterlichen Organismus in Stoffaustausch bleibendem Zottengewebe manchmal noch 6–8 Wochen lang positiv bleiben kann. Der AZR bzw. der HVR I kommt also bei der extrauterinen Schwangerschaft eine gewisse Bedeutung zu, die dem Froschtest fehlt, da dieser bei gestörter Gravidität im allgemeinen rasch negativ wird (vgl. 3 d). Zuverlässige Hinweise auf das Vorliegen einer Extrauteringravidität gibt aber nur der positive Ausfall der HVR II und III. Die positive HVR I läßt lediglich eine bereits abgestorbene Schwangerschaft als wahrscheinlich erscheinen. Der pathologische Sitz der Frucht muß durch klinische Untersuchung abgeklärt werden (*v. Wattenwyl*).

Die Zuverlässigkeit des Froschtestes

Von unseren 548 Fällen stimmen 23, ohne Berücksichtigung des oben erwähnten Sonderfalles A. M., mit den Kontrollreaktionen nicht überein (Tabelle 2). Von diesen sind 11 eigentliche Versager: 6 negative Froschteste mit positiver AZR bei intakter Gravidität, 5 falsche positive Ergebnisse mit negativer AZR bei nicht existierender Gravidität. 11 Fehlresultate bei total 548 Versuchen entsprechen einer Fehlerquote von 2,1% oder einem *Sicherheitsgrad von 97,9%*. Diese aus unserem Material errechnete Fehlerquote von 2,1% darf für einen biologischen Test als außerordentlich klein bezeichnet werden. Bei den übrigen 12 Fällen ist zu berücksichtigen, daß sich zweimal (5 bzw. 9 Tage nach Ausbleiben der erwarteten Menstruation) der positive Ausfall des Froschtestes als richtig erwies, während die AZR negativ ausfiel, also versagte (Tabelle 2, a). Ferner war in 10 Beobachtungen von Aborten und Totgeburten die Froschreaktion negativ, die AZR noch positiv (Tabelle 2, c). In diesen Fällen von gestörter Gravidität hat sich also der Froschtest früher als die AZR als der richtige Indikator erwiesen.

Auf Grund der durchwegs sehr günstigen Erfahrungen ist der Froschtest an zahlreichen Kliniken des Auslandes zur Standardmethode einer biologischen Schwangerschaftsreaktion geworden

und hat die kompliziertere, teurere und vor allem sehr viel mehr Zeit beanspruchende AZR verdrängt. Uns jedoch scheint die Beibehaltung der AZR als Kontrolltest in Zweifelsfällen, vor allem aber für quantitative Untersuchungen nach wie vor sehr erwünscht. Bei klarem Reaktionsausfall des Froschtestes, d. h. wenn von zwei Versuchstieren mindestens das eine innerhalb von 2–6 Stunden nach der Urininjektion mit einwandfreier Spermatorrhöe reagiert, darf das Resultat als zuverlässig positiv gewertet werden.

Zusammenfassung. Bei 548 Fällen mit 1102 Einzelreaktionen wurde der Schwangerschaftstest nach *Galli-Mainini* mit dem einheimischen Teichfrosch durchgeführt und mit den Ergebnissen der AZR verglichen. Ferner wurde durch spezielle Versuchsreihen die Empfindlichkeit des Froschtestes geprüft. Der besondere Vorteil der Froschreaktion liegt in der kurzen Reaktionszeit von nur 2–6 Stunden. Bei gestörter Gravidität zeigt der Froschtest früher als die AZR negative Ergebnisse. Die Fehlerquote für den Froschtest beträgt in unserem Material 2,1%. Es wird auf die großen Vorteile und auf die aus dem Vergleich mit der AZR sich ergebenden Grenzen der im Ausland bereits weit verbreiteten Schwangerschaftsreaktion hingewiesen.

Aschheim, S.: Bonner Kongreßbericht 1927, Arch. Gynäk. **132**; Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. Verlag S. Karger, Berlin 1930. – *Aron, M.*, zit. bei *Zander*. – *Bedoya, J. M.*, und *Puras, A.*: Geburtsh. Frauenheilk. **7**, 492 (1950). – *Bickenbach, W.*, und *Paul, H.*: Klin. Wschr. **28**, 79 (1950). – *Brazel, E.*: Neue med. Welt **1**, 384 (1950); Münch. med. Wschr. **32**, 1925 (1952). – *Clauberg, C.*, in *W. Stoeckel*, Hdb. Gynäkologie, IX, 3. Auflage. Verlag J. F. Bergmann, München 1936. – *Crézé, J.*, und *Fonty, P.*: Ann. Biol. clin. **6**, 326 (1948). – *Darup, E.*: Med. Klin. **44**, 1626 (1949). – *Ecker, A.*, und *Gaupp, E.*, zit. bei *Zander*. – *Eichenberger, J.*: Schweiz. med. Wschr. **78**, 8 (1948). – *Edam, K.*: Geburtsh. Frauenheilk. **11**, 610 (1951). – *Fennemann, A.*: Geburtsh. Frauenheilk. **4**, 365 (1952). – *Fobe, H.*: Therap. Umsch. **11**, 158 (1952). – *Friedmann, M. H.*, zit. bei *Wenner*. – *Frisch, W.*: Münch. med. Wschr. **32**, 1620 (1952). – *Galli-Mainini, C.*: Sem. méd. (Arg.) **64**, 337 (1947); J. amer. med. Assoc. **138**, 121 (1948); Endocrinology **43**, 349 (1948). – *De Gennes, L.*: Presse méd. **55**, 728 (1947). – *Gianella, C.*: Schweiz. med. Wschr. **63**, 644 (1933). – *Giusti, L.*, und *Hous-say, B. A.*, zit. bei *Fobe*. – *Held, E.*: Schweiz. med. Wschr. **46**, 1437 (1941). – *Hogben, L.*, zit. bei *H. A. Shapiro* und *H. Zwarenstein*. – *Konsuloff, zit. bei von Wattenwyl*. – *Laubmann, M.*: Zbl. Gynäk. **37**, 1818 (1951). – *Lilie, P.*, und *Hartleb, H.*: Geburtsh. Frauenheilk. **9**, 651 (1949); Neue med. Welt **1**, 784 (1950). – *Manstein, B.*, und *Schmidt-Hoensdorf, F.*: Dtsch. med. Wschr. **74**, 1258 (1949). – *Müller, S.*: Münch. med. Wschr. **24**, 1218 (1951). – *Naumann, E.*: Zbl. Gynäk. **71**, 865 (1949); Med. Klin. **44**, 1600 (1949). – *Nussbaum, M.*, zit. bei *Zander*. – *Paul, H.*: Diss. Münster (Westfalen) 1949. – *Plötz, A. J.*, zit. bei *Zander*. – *Robbins, L.*, und *Parker, F. jr.*: Endocrinology **42**, 4, 237 (1948). – *De Robertis, E.*, *Burgos, M. H.*, und *Breyer, E.*: J. amer. med. Assoc. **134**, 1196 (1947). – *Schaible, G.*, und *Schlüren, E.*: Geburtsh. Frauenheilk. **8**, 759 (1951). – *Shapiro, H. A.*, und

Zwarenstein, H.: Nature (Lond.) **103**, 762 (1934). – Spurny, J., und Hess, C.: Wien. klin. Wschr. **62**, 137 (1950). – Toivonen, Haryola und Tikkanen: Ann. chir. gyn. Fenn. **40**, 103 (1951). – von Wattenwyl, H.: Schweiz. med. Wschr. **72**, 637 (1942). – Wenner, R.: Grundriß der gynäkologischen Endokrinologie. Verlag Benno Schwabe, Basel 1952. – Wieninger, E., und Lakomy, W.: Med. Klin. **46**, 439 (1951). – Zander, J.: Geburtsh. Frauenheilk. **7**, 610 (1951). – Zondek, B.: zit bei Aschheim.

Curriculum vitae

Geboren am 31. Mai 1920 in Luzern, als Bürger dieser Stadt, wo ich Primarschule und Gymnasium besuchte und 1940 mit der Maturität, Typ A, abschloß. Nach einem Semester an der Faculté des Lettres in Lausanne Beginn des Medizinstudiums im Herbst 1941. Vorklinische Semester und propädeutische Prüfungen an den Universitäten Freiburg i. Ue. und Bern. Klinische Semester an den Universitäten Genf und Zürich. Staatsexamen 1949 in Zürich. Seither als Assistenzarzt tätig am Kantonsspital Luzern (Chirurgische Abteilung und Pathologisch-Bakteriologisches Institut), gegenwärtig an der Universitätsfrauenklinik Zürich.

